

## Válasz Dr. Hajós György, az MTA doktora, egyetemi magántanár bírálatára

Tisztelettel megköszönöm Professzor úrnak értekezésem gyors és alapos bírálatát. Hálás vagyok, hogy értékelte és elismerő szavakkal illette szintetikus munkánkat, a dolgozat összeállításának módját és stílusát, valamint újnak és jelentősnek ítélte az elért tudományos eredményeket.

A bírálat a dicsérő szavak mellett három kategóriába csoportosítva fogalmaz meg kritikai észrevételeket, véleményeket és kérdéseket. A válaszokat a megjegyzések, a feltett kérdések sorrendjében adom meg.

### a) A disszertációról, mint írásműről

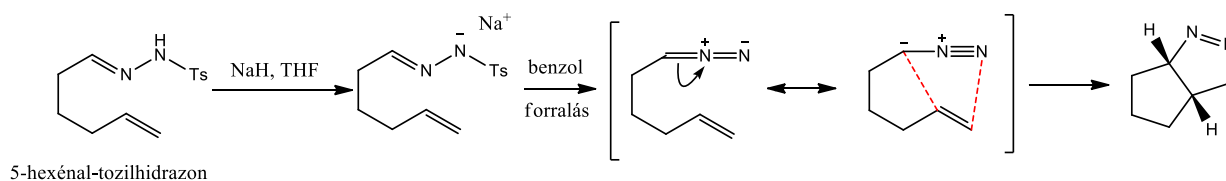
Köszönöm Professzor Úrnak, hogy hasznosnak találta a rövidítések jegyzékét. A munka összeállítása során azt az elgondolást követtem, hogy a rövidítések magyarázata egy helyen, mégpedig a dolgozat elején szereplő jegyzékben legyen feltüntetve, annak érdekében, hogy az olvasónak szükség esetén csak egy helyre kelljen visszalapozni a megértéshez. Emiatt a rövidítések szövegbéli magyarázata a legtöbb helyen nem is szerepel. Ennek ellenére az 1,3-DC jelentését annak nem triviális volta miatt két helyen is feltüntettem a szövegben (6. oldal, 2.1 fejezet főcímében, célkitűzés 1. sorában). A rövidítésjegyzék összeállításánál az ABC-sorrendben történő összeállításra törekedtem, de sajnálatos módon, ez nem minden esetben sikerült. Az 1,3-DC definiálása helytelenül a „c” betűnél szerepel, talán ez lehet az oka, hogy elkerülte Bírálóm figyelmét.

Igazat adok Bírálómnak abban, hogy a 29. oldal 2. bekezdésében a diheterofoszfordinának szintézismódszerére és a két *P*-epimer keletkezésének lehetőségére vonatkozó szövegrészt talán tanácsosabb lett volna egy általános ábrával szemléltetni. A *P*-konfiguráció meghatározására és a hattagú heterogyűrű oldatbeli konformációs viselkedésének tanulmányozására alkalmas, zömében NMR-spektroszkópiai módszereken alapuló, szerkezetbizonyításra vonatkozó szövegrészt azonban nehezen tudtam volna egy általános ábra segítségével bemutatni. Ez utóbbi megfontolásokat ezért inkább a kísérleti részben, az általunk előállított konkrét vegyületek kapcsán igyekeztem részletesen magyarázni.

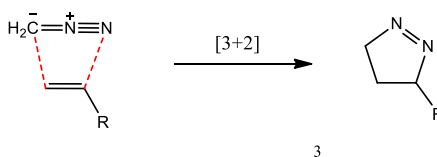
Egyetértek Professzor úr azon kritikai észrevételével, hogy néhány helyen a hatástani vonatkozások tárgyalása talán túl hosszúra sikerült, bár minden témakörben törekedtem arra, hogy azokat a vegyületeket említsem meg, amelyek a referenciavegyületnél hatásosabbnak bizonyultak a vizsgált sejtvonalakon.

## b) Vélemények és kérdések a dolgozatban foglalt kémiai tartalommal kapcsolatban

**1.** A disszertáció 11. oldalának első bekezdése a tozilhidrazonok 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciókban való alkalmazhatóságát írja le. Ezekből a vegyületekből bázisos közegben magas hőmérsékleten *in situ* diazoalkán 1,3-dipólusok képződnek, melyek alkénnel, mint dipolarofillel reagálva 1-pirazolinok képződését eredményezik. Az ilyen reakcióknak főleg az intramolekuláris változatai ismeretesek, amikor a tozilhidrazon és az alkén egyazon molekula alkotórészei, mivel a megfigyelések szerint a kettős kötés molekulán belüli jelenléte jelentős aktiváló hatással van a bázisos közegben képződő tozilhidrazon anion bomlására, és a cikloaddíció sebességére is (Padwa, A. in: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Padwa, A.), John Wiley & Sons, **1984**, Vol. 2, Chapter 12, 304–309., Padwa, A.; Ku, H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3756–3766, Xia, Y.; Wang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2306–2362.) A tanulmányozott reakciók során tapasztalt magas sztereoselektivitást (pl. az 5-hexénal-tozilhidrazon esetében) koncertikus mechanizmussal értelmezték, azaz a két új kötés a négy reagáló atom között az átmeneti állapotban már részben kialakul (piros színnel jelölve), ha nem is teljesen egyszerre (egylépéses, négycentrumú mechanizmus).

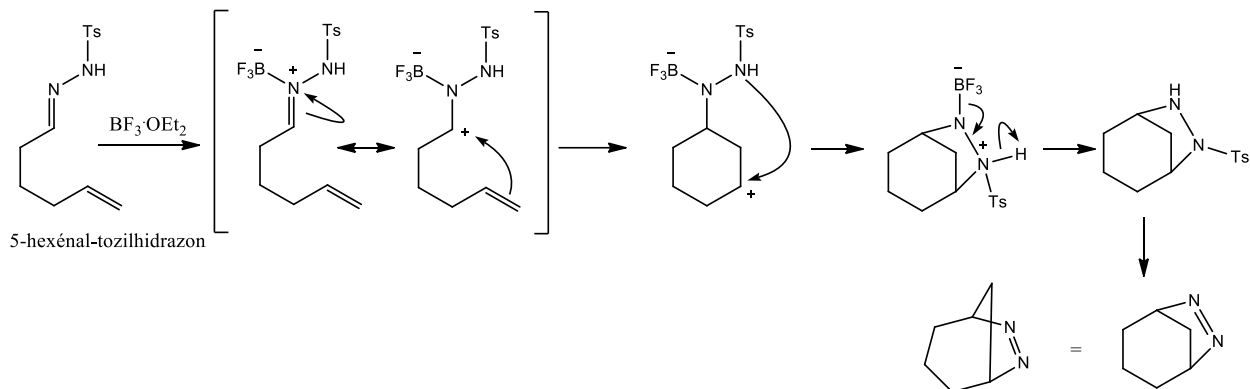


Ami a régiószelektivitást illeti, míg az egyszerű diazoalkánok (pl. diazometán) monoszubsztituált alkénnel végbemenő reakciója többségében 3-as helyzetben szubsztituált 1-pirazolinokat eredményez (vagyis a dipólus terminális nitrogénje az alkén jobban szubsztituált szénatomjával reagál),

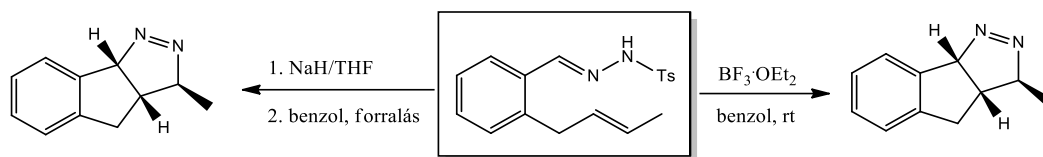


addig egyes alkenil-tozilhidrazonokból (ld. 5-hexénal-tozilhidrazon) generált alkenil diazoalkánok gyűrűzárásakor ettől eltérő régiószelektivitást figyeltek meg, melyet nem lehetett pusztán a frontális molekulapálya elmélet alapján (a dipólus HOMO és a dipolarofil LUMO kölcsönhatásával) értelmezni. Éppen ezért úgy gondolják, hogy ezekben az esetekben sztérikus tényezőknek köszönhetően a szokásos 1-pirazolinhoz vezető átmeneti állapot nem stabilis, a folyamat intramolekuláris voltából adódó kedvező entrópia faktor pedig képes túlkompenzálni az egyébként kedvezőtlen elektronikus kölcsönhatásokat.

Lúgos közeg helyett Lewis-savat használva az alkenil-tozilhidrazonok némelyike (pl. a fent említett 5-hexénal-tozilhidrazon) eltérő szerkezetű, áthidalt 1-pirazolint eredményez. A Lewis-sav jelenlétében bekövetkező gyűrűzárás azonban nem koncertikus folyamat, hanem az alábbi több lépésű ionos mechanizmussal értelmezhető.



Azt is megállapították, hogy amennyiben az alkenil-tozilhidrazon láncon belüli és nem láncvégi kettős kötést tartalmaz (mint egyébként az általunk alkalmazott **21o** jelű szteránvázas tozilhidrazon is, disszertáció 38. oldal, 21. ábra), akkor a termikus és a Lewis-savas gyűrűzárás ugyanazon termék képződéséhez vezet.



A disszertációban hivatkozott Padwa-közlemény különböző alkenil-tozilhidrazonok termikus körülmények közötti és Lewis-sav jelenlétében bekövetkező reakcióit hasonlítja össze.

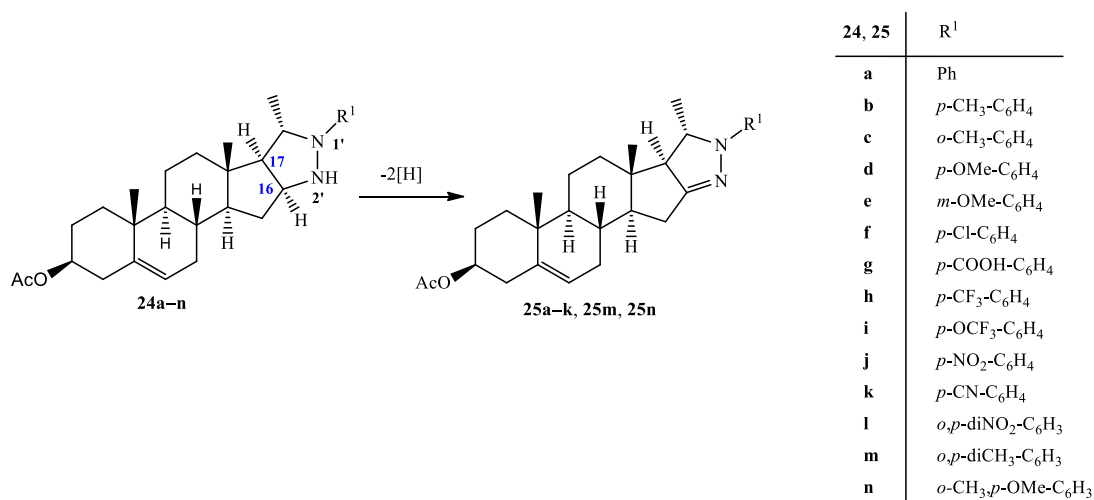
**2.** A formilpirazolok 24. oldal 13. ábráján leírt mechanizmusa valóban bonyolult folyamat. Régóta ismert, hogy a metilketonokból előállított hidrazonok, valamint szemikarbazonok 2 ekvivalens Vilsmeier-Haack reagenssel 4-es helyzetben formilcsoportot tartalmazó pirazolokká alakíthatók. Az első forrásmű, amit ezzel kapcsolatban találtunk egy 1969-ben megjelent *Tetrahedron Letters* dolgozat (Kira, M. A. et al. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 109–110.), amelyben acetofenon és aceton fenilhidrazonjainak gyűrűzárásáról számolnak be. A lehetséges mechanizmusra már itt is tesznek utalást, miszerint az elektrofil reagens két egymást követő lépésben támadja az  $\alpha$ -helyzetű szénatomot, amit végeredményben gyűrűzárás és dimetilamin eliminációja követ. Az intermedierek szerkezetét is feltüntető mechanizmus javaslatra egy jóval későbbi publikációban bukkantunk (Singh, K. et al. *J. Chem. Res.* **2005**, *2005*, 316–318.), melyben arról is említést tesznek, hogy bizonyos gyűrűzárási reakciók során az ekvivalens mennyiségben alkalmazott Vilsmeier-Haack reagens beépülésével képződő pirazol köztiterméket

is sikerült izolálni, amely egy második reagens molekula hatására formileződik a 4-es pozícióban (Hu, C. et al. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 4025–4033).

**3.** A 36. és 39. oldalak első bekezdéseiben a **13**-as alkenil-oxim és a **21a–l** alkenil-hidrazonok termikus körülmények közötti és Lewis-sav jelenlétében bekövetkező gyűrűzárásáról és a kísérleti eredményekkel összecsengő elméleti számításokról tesztek említést. Tekintettel arra, hogy ez utóbbi számításokat nem én, hanem együttműködés keretében Dr. Mucsi Zoltán végezte, aki vélhetően a jövőben az MTA doktora fokozatra pályázik, értekezésemben nem tettem említést a számításos eredményekről. Ettől függetlenül igazat adok Opponens úrnak abban, hogy több információval szolgálhattam volna pl. az átmeneti állapotok energiájára vagy a termékek energiataralmának összehasonlítására vonatkozóan. A számítógépes kalkulációk egyszerűsített modellvegyületekkel történtek, melyek a szteránváz A- és B-gyűrűit nem tartalmazták, feltételezve, hogy ez utóbbiak a reakcióra nem gyakorolnak lényeges befolyást. Mucsi Zoltán az alkenil-oxim (**13**) és az alkenil-fenilhidrazon (**21a**) intramolekuláris gyűrűzárásának energiaviszonyait termikus körülmények között és Lewis-sav jelenlétében is kiszámolta. A ciklizáció elvileg 4 izoxazolidin és 4 pirazolidin diasztereomer ( $16\beta,17\beta$ ;  $16\alpha,17\alpha$ ;  $16\alpha,17\beta$  és  $16\beta,17\alpha$ ) képződéséhez vezethet mindkét körülmény között, ha figyelembe vesszük, hogy a gyűrűzárás során az alkén dipolarofil megtartja a *transz* konfigurációját. A D/E-gyűrűk *transz* kapcsolódása azonban a feszülés miatt kevésbé valószínű, amit az ezekhez vezető átmeneti állapotok nagy számolt energiája, valamint a folyamatok endoterm jellege is alátámasztott. Ugyanakkor mind az izoxazolidin, mind a pirazolidin képzés során a Lewis-sav által katalizált folyamat a termikus változathoz képest 64, illetve 30 kJmol<sup>-1</sup>-al kisebb energiájú átmeneti állapoton keresztül képződik, ami indokolja, hogy a katalitikus folyamatok alacsonyabb hőmérsékleten is készséggel végbementek. Az izoxazolidinek közül mindkét *cisz* termékhez (**15** és **17a**) vezető reakció exoterm folyamat és bár a az átmeneti állapotok energiája viszonylag nagy (128,5 és 147,4 kJmol<sup>-1</sup>), magas hőmérsékleten mindkettő képződésére van lehetőség, ahogy azt a kísérleti eredmények is alátámasztották. Szobahőmérsékleten, Lewis-sav katalizátor jelenlétében viszont a **15**-ös jelű,  $16\beta,17\beta$ -anellációjú termék képződhet. Ugyanez igaz a **21a** alacsony hőmérsékletű katalitikus gyűrűzárására is, ahol csupán a **24a** pirazolidin diasztereomerhez vezető reakció kedvezményezett. A termikus és katalitikus gyűrűzárások számolt energiaprofiljait és az egyes intermedierekhez tartozó energiaértékeket a vonatkozó publikációk tartalmazzák (Frank, É. et al. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2671–2681; Frank, É. et al. *J. Am. Chem Soc.* **2009**, *131*, 3894–3904.)

**4.** A 35. oldal 20. ábrájának bal alsó részén lévő specifikációs táblázat az egyes, szerkezeti képlettel is feltüntetett vegyületek (**12**, **14**, **17**, **18**) esetén a nitrogénen lévő R<sup>1</sup> szubsztituensek milyenségét definiálja **a**, **b**, **c**, **d**, **e** betűkkel. Ily módon egyedül a **14a** vegyület jelölése nem következetes, mivel ebben a szerkezetben nincs R<sup>1</sup> szubsztituens, így a táblázat sem értelmezhető. Mindazonáltal belátom, hogy találhattam volna jobb módszert is az egyes vegyületek jelölésére annak érdekében, hogy az ábra és az azt magyarázó szövegrész jobban áttekinthető és érthető legyen.

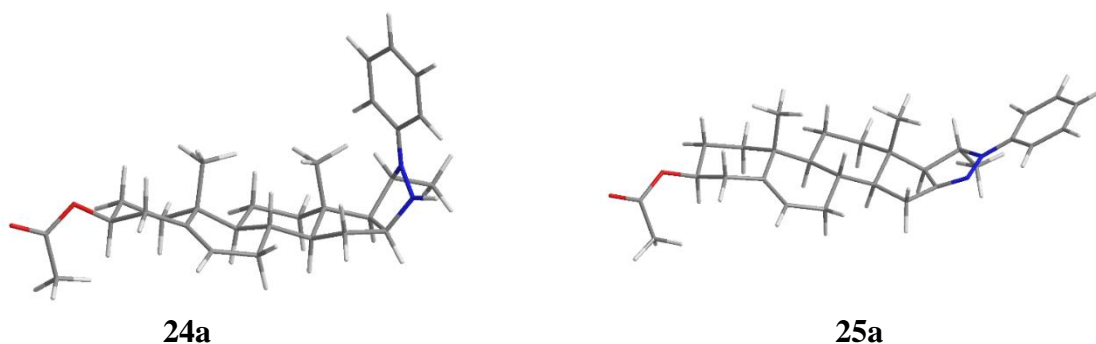
**5.** A monoszubsztituált hidrazonokból *in situ* előállítható aciklusos azometin-imin dipólusok és az alkének [3+2] cikloaddíciója pirazolidineket eredményez. Ezek a vegyületek azonban gyakran már a feldolgozás, illetve a tisztítás során, a levegő oxigénjének hatására 2-pirazolinná vagy akár heteroaromás pirazollá oxidálódnak, így sok esetben az elsődleges terméket nem is lehet izolálni (Nájera, C. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8596–8636, Shinde A.H. et al. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3064–3069). A található irodalmi példákban az ilyen tapasztalatokat általában egyszerű tényként közlik és magyarázat nélkül hagyják. Véleményem szerint a **24**-es pirazolidin származékok **25**-ös 2-pirazolinná történő oxidációs hajlamát szerkezeti, elektronikus és szterikus okok egyaránt meghatározzák, illetve befolyásolhatják.



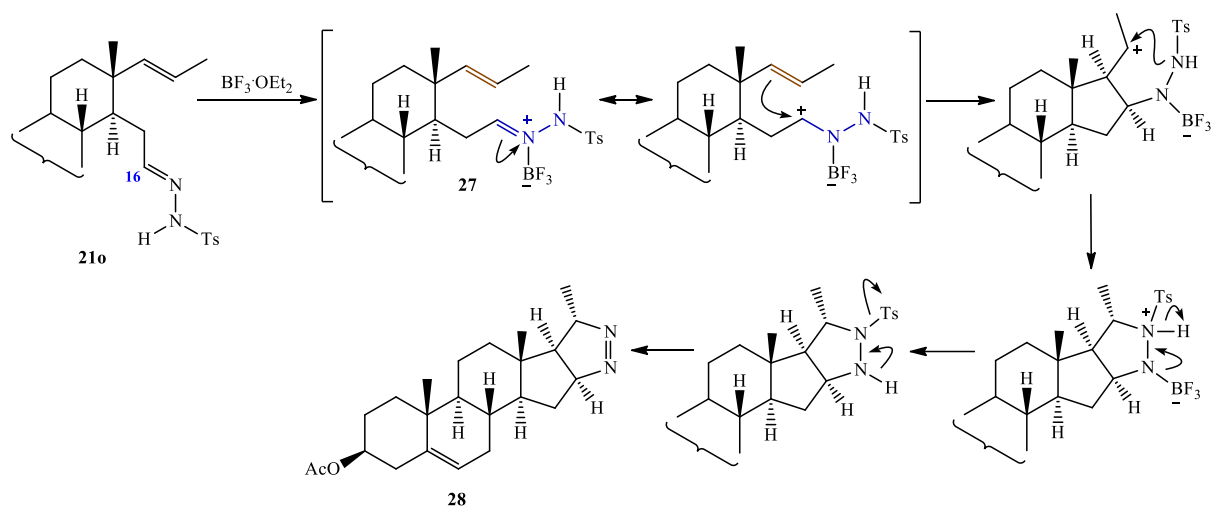
Az oxidáció szerkezeti feltétele egyrészt az, hogy a pirazolidin gyűrű 2'-helyzetű nitrogénjén ne legyen szubsztituens, illetve az annak szomszédságában lévő szénatom hidrogént tartsa, hiszen a két szomszédos hidrogénatom kilépésével járó dehidrogénezés csak ebben az esetben valósulhat meg. A **24**-es vegyületeknél ez a szerkezeti feltétel teljesül. A szerkezeti kritérium teljesülése azonban az irodalmi példák alapján nem minden esetben elégséges a könnyű oxidálódáshoz. Az oxidációs hajlamot az *N*-1' nitrogénen lévő szubsztituens elektronigénye is befolyásolhatja. Azokban az esetekben, ha az itt lévő szubsztituens elektronvonzó (pl. benzoi-

csoport), akkor a cikloaddíció során képződő pirazolidin stabilis és a 2-pirazolinná történő átalakításához oxidálószer alkalmazása szükséges (Rueping, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12864–12868). Kísérleteink során mi is megfigyeltük azt, hogy az *N*-1' nitrogénen lévő elektronvonzó ciano- vagy nitrocsopottal szubsztituált fenilszármazok (**24j**, **24k**) kisebb hajlandóságot mutattak az oxidációra; ezekben az esetekben tudtuk izolálni az elsődlegesen keletkezett termékeket. Az aromás gyűrűjén két nitrocsopottal hordozó pirazolidin pedig stabilisnak mutatkozott, nem oxidálódott spontán 2-pirazolinná. Az *N*-1' nitrogénen fenilcsopottal, illetve elektronküldő szubsztituens hordozó fenilcsopottal tartalmazó vegyületek esetében ugyanakkor a megfelelő pirazolidineket nem, csak a pirazolinokat kaptuk meg. A pirazolidinek oxidációs készségének az *N*-1' szubsztituens elektronigényétől való függését más esetben (a disszertációban **33** → **34**) is megfigyeltük. Sőt ez utóbbi reakciónál az elektronküldő *p*-OMe-fenil-szubsztituens (**34d**) jelenléte a pirazollá (**36d**) történő további oxidációt eredményezte.

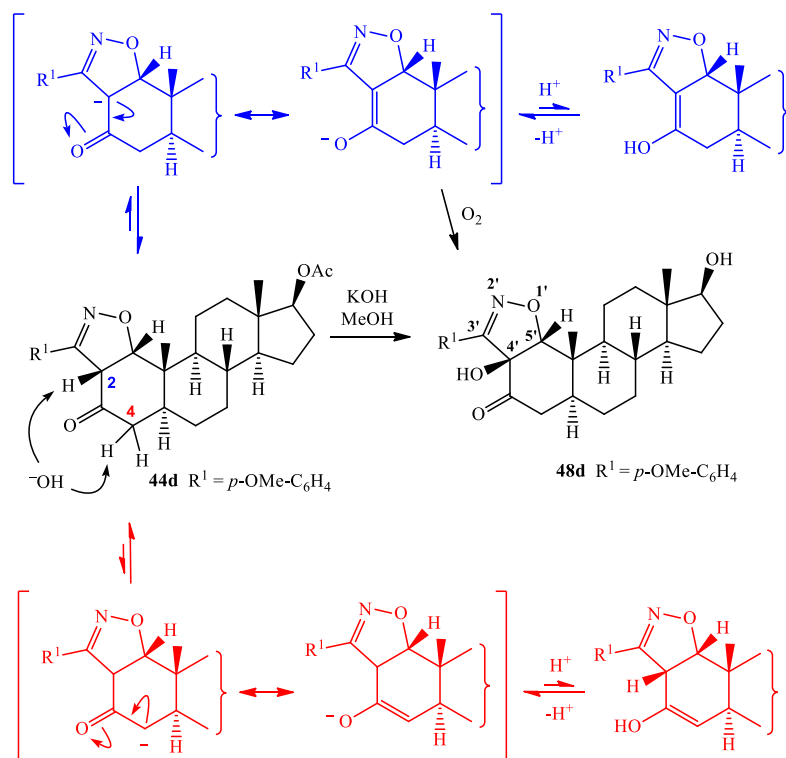
Említett tényezők mellett véleményem szerint – ha csekély mértékben is, de – szterikus faktorok is hozzájárulhatnak a könnyű oxidálódáshoz. Mint ahogy azt a **24**-es és **25**-ös vegyületek 3D modellje mutatja, az előbbi származéknál az nitrogénen lévő fenilcsopottal a szteránváz és a 18-as anguláris metilcsopottal felé hajlik, valamint a 16-os és 17-es hidrogének is fedőállásba kerülnek, ami talán zsúfolttá teszi a heterogyűrű környezetét és kevésbé kedvezményezette a struktúrát. A **25**-ös pirazolinnál viszont az említett kedvezőtlen tényezők megszűnnek, a nagy térkitöltésű aromás gyűrű az alapvázhoz képest kifelé helyezkedik el és kényelmesen elfér.



**6.** A 39. oldal 2. bekezdésében az általunk előállított alkenil-tozilhidrazon (**21o**) intramolekuláris gyűrűzárásáról írok, amely Lewis-savas közegben régió- és diasztereoselektív módon a **28**-as 1-pirazolin származékhoz vezetett. Az alkenil-tozilhidrazonok Lewis-sav jelenlétében feltételezett több lépéses, ionos mechanizmusú gyűrűzárását a Bíráló által feltett 1. kérdésre adott válaszban részletesen kifejtettem. Esetünkben a következő köztitermékek feltételezhetők.



**7.** A 48. oldal 2. bekezdésében a **44d** vegyület KOH-os metanolban tapasztalt érdekes viselkedését ismertettem, melynek során kis mennyiségben a **48d**  $\alpha$ -hidroxi-keton képződését tapasztaltuk. A  $t\text{-BuOK/DMSO}$  rendszerben ugyanakkor ez utóbbi vegyület nem keletkezett. Természetesen a vitatott részben az enolát tautomer kifejezés helytelen, hiszen lúgos közegben a keto/enol tautomeria során az enolát, amely a bázis indukálta deprotonálódás következtében létrejövő rezonanciastabilizált anion, csupán köztiterméknek tekinthető. Erősen bázisos közegben – bár az oxo és enol forma közötti egyensúly erőteljesen az oxo forma irányába tolódik el – az enolátion koncentrációja viszonylag magas. A **44d** esetében a  $\text{OH}^-$  ion erős és kis térkitöltésű bázisként mind a 2-es, mind a 4-es szénatomról protont hasíthat le, de mivel az előbbi folyamat révén többszörösen konjugált rendszer képződik, ezért feltehetően a kék színnel jelölt enolát kialakulása kedvezőbb. Az irodalomból ismeretes, hogy a lúgos közegben képződő enolátok a levegő oxigénje hatására képesek  $\alpha$ -helyzetben hidroxileződni. A folyamat során első lépésben a molekuláris oxigén enolátra történő, hattagú átmeneti állapoton keresztüli addíciójával vagy gyökös mechanizmussal egy  $\alpha$ -hidroperoxid képződik, amely vagy redukálószer hatására vagy akár spontán  $\alpha$ -hidroxi karbonilvegyületté alakulhat (Chen, B-C. et al. in: *Organic Reactions* (Overman, L. E. et al.), John Wiley & Sons, 2003, Vol. 62, Chapter 1, 4–7). Az enolát spontán hidroxileződése elsősorban olyankor fordul elő, amikor a karbonilcsoporthoz képest  $\alpha$ -helyzetben lévő szénatom *tercier*, mint **44d** esetén a 2-es szénatom (Jones, A. B. in: *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost, B. M.), Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 7 159–160). Teljes mértékben igazat adok Professzor Úrnak abban, hogy a  $t\text{-BuOK/DMSO}$  rendszer alkalmazásakor sokkal inkább a bázis nagy térkitöltése miatt a 2-es helyzetű deprotonálódás és így az enolát kialakulásának gátlásáról van szó, mintsem az oldószer okozta tautomer egyensúly eltolódásáról.



**8.** Azt, hogy a termékben a 17-es szénatomon oxo- vagy hidroxil-csoport van-e, nagymértékben meghatározta a kiindulási anyag szerkezete. Pl. míg a **46a** vegyület előállításának előfeltétele volt a 17-es oxo-csoport jelenléte, hiszen az 1,3-dipoláris cikloaddíció során növelte a 15,16-helyzetű kettős kötés reaktivitását, addig a **65**-ös, **67**-es, **72**-es és **73**-as vegyületek kiindulási anyagai – bár ezeknek szerepük nem volt a reakciók során – eleve 17-OH funkciót tartalmaztak. Ennek ellenére megtehettük volna, hogy valamennyi terméket redukáljuk vagy oxidáljuk és ezzel növeljük a farmakológiai vizsgálatra bocsátott vegyületek számát. A 17-es funkciós csoport jellege és a farmakológiai hatás közötti összefüggés azonban nem jósolható előre. Bizonyos esetekben a ketonok, más esetekben az alkoholok, míg néha a 17-acetátok a hatásosabbak; sőt, tapasztalataink szerint maga a szteránváz és a rajta lévő szubsztituensek nem is mindig befolyásolják jelentősen a biológiai hatást. Hatás-szerkezet összefüggés sokkal inkább a 3-as helyzetű funkciós csoportok vonatkozásában tehető. A 3-OH származékok a 3-acetátokhoz képest általában hatásosabbak az antiproliferatív és  $C_{17,20}$ -liáz gátlási hatásvizsgálatok során, ugyanakkor a 3-keto vegyületek az  $5\alpha$ -reduktáz enzimgátlási vizsgálatokban mutatkoznak gyakran aktívnak.

**9.** Egyetértek Professzor Úr azon felvetésével, hogy a **84**-es vegyület képződésére vonatkozó szövegrész az 58. old. ábra alatti első bekezdésében pontatlan, mivel valóban először az azoimid 1,4-addíciójáról, majd az azt követő enol/oxo-tautomériáról van szó. Mentségemre legyen



mondva, hogy a szakirodalom az  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonilvegyületek hasonló átalakulásait 1,4-addícióként emlegeti.


**10.** A 76. old. 48. ábráján bemutatott, a **133b** jelű diacilhidrazinnal Lawesson-reagens jelenlétében megfigyelt, pirazolidin-tionhoz vezető gyűrűzárás valóban érdekes és nem találtunk rá irodalmi analógiát. Valójában itt egy intramolekuláris 1,4-addíció történik, melynek feltételét a 16,17-helyzetű kettős kötés jelenléte teremti meg. Valószínű azonban, hogy a reagens hatására bekövetkező  $O \rightarrow S$  csere megelőzi a gyűrűzárást, hiszen a savamid jellegű nitrogén nem lenne elég erős nukleofil a kettős kötésre történő támadáshoz. A kénatom oxigénnél kisebb elektronegativitása miatt viszont a folyamat lejátszódhat. Azt is hozzá kell tenni azonban, hogy a termék kis mennyiségben (23%) keletkezett. A  $\Delta^{16,17}$ -sorban a tervezett célvegyületeket sajnos nem sikerült előállítanunk éppen az említett mellékreakciók miatt, a 17-*exo*-tiadiazolok előállítása csak azokban az esetekben volt sikeres, amikor a kiindulási szteránvázas diacilhidrazinok a 16,17-helyzetben nem tartalmaztak kettős kötet.

### c) Formai megjegyzések

Professzor Úr formai hibákra utaló kritikai észrevételeit elfogadom, valóban „becsúsztak” a dolgozatba pontatlan kifejezések és figyelmetlenségből adódó sajtóhibák.

Válaszom végén ismét megköszönöm Dr. Hajós György emeritus professzor úr részletes bírálatát, segítő szándékú megjegyzéseit és elgondolkodtató kérdéseit. Bízom abban, hogy felvetéseire meggyőző válaszokat adtam és munkámat továbbra is érdemesnek találja a támogatásra.

Szeged, 2017. október 17.



Frank Éva